



Actualización TUBERCULOSIS

M^a Julia Pérez Verdú

M^a José Sala Langa

2008



INCIDENCIA

- Incremento actual de casos de TBC en el mundo (pobreza, hacinamiento, inmigración (10% población), infección VIH, multirresistencia, diseminación a partir de pacientes con infección latente, falta adecuada política sanitaria...)
- España (2003): 20 casos/100.000 personas/año.
- Tasa real estimada por la OMS: 27 casos/100.000 personas/año.
- Cataluña (2004): 22 casos/100.000 personas/año.
 - 6% menores de 15 años.
 - 30% nacidos en extranjero.



PARTICULARIDADES NIÑOS

- La edad es la variable más importante que determina el riesgo de progresión a enfermedad tras la infección. (Niños pequeños 40%, adultos 10%).
- ...Y el riesgo de sufrir formas graves (inmadurez inmunológica). Los niños entre 5-10 años son los menos expuestos. Por encima de esta edad, se padece la infección "tipo adulto".
- Casi nunca bacilíferos. Rara vez transmiten la enfermedad.
- Difícil de infección/enfermedad. (Pocos-muchos bacilos).



ETIOPATOGENIA

- Mycobacterium Tuberculosis.
- Vía de transmisión: aérea.
- Gotas entre 5-10 micras, cada una con 1-10 gérmenes.
 - Retención vía aérea superior: eliminación mediante moco y cilios.
 - Bronquiolos y alvéolos: fagocitosis por macrófagos alveolares → sistema linfático → ganglios regionales → diseminación hematógena → otros órganos.



RESPUESTA INMUNE

- 2-3 semanas tras infección inicial, respuesta inmune eficaz → INMUNIDAD CELULAR.
 - CD4 → activación macrófagos y eliminación bacterias intracelulares → granulomas.
 - CD8 → lisis de los macrófagos infectados → caseum.
- Evolución:
 - Control infección por sistema inmune.
 - Desarrollo de enfermedad.



HISTORIA NATURAL

1. **EXPOSICIÓN.** Contacto reciente y sustancial con adulto bacilífero.
2. **INFECCIÓN LATENTE.** Contacto + Mantoux.
3. **ENFERMEDAD.** Contacto + Mantoux + clínica y/o radiología sugestiva.



DD INFECCIÓN/ENFERMEDAD

1. **El aislamiento del bacilo TBC no discrimina.**
 - **Hasta 8% niños infectados tendrán cultivo (+), 40% PCR (+) y 60% adenopatías en TAC.**
 - **La mayoría de enfermos se tratan con cultivo (-).**
2. **No es lo mismo realizar Mantoux por un motivo concreto que por cribado poblacional. Valorar al interpretar RX tórax.**
3. **Por lo que respecta al TAC,**
 - **más sensible que Rx en el diagnóstico de la afectación ganglionar, pero**
 - **no hay estudios que correlacionen el tamaño o morfología ganglionar con enfermedad anatomopatológica.**
 - **Tamaño 5-10 mm.**
 - **En adultos, TAC con contraste: hipodensidad central + realce periférico correlaciona con enfermedad, pero ese no es el patrón que predomina en niños.**

¿HAY QUE TRATAR LA EXPOSICIÓN?

- No hay consenso. Tendencia a tratar niños < 2/5/16 años.
- Pauta a seguir:
 - Hacer MANTOUX.
 - Si se decide iniciar profilaxis → **ISONIAZIDA a 5-10 mg/k/día.**
 - Con o sin profilaxis → REPETIR MANTOUX a las 10-12 semanas (periodo ventana).
 - Mantoux < 5 mm: suspender profilaxis.
 - Mantoux > 5 mm
 - Rx tórax normal: infección.
 - Rx tórax patológica: enfermedad.



TRATAMIENTO INFECCION

- El fármaco de elección es la ISONIACIDA.
(Disminuye el riesgo de enfermedad y esta protección se prolonga > 20 años).
- No hay consenso dosis/duración del tratamiento PERO a mayor duración, sin sobrepasar los 12 meses, mayor porcentaje de éxitos.
 - ATS, AAP: 10 mg/k/día x 9 meses.
 - BTS, OMS, consenso español (2000): 5 mg/k/día x 6 meses.
- **ISONIACIDA: 5-10 mg/k/día x 6 meses.**



PAUTAS ALTERNATIVAS TRATAMIENTO INFECCIÓN

- **ISONIAZIDA + RIFAMPICINA** x 3 meses.
(Sobre todo si TDO, acortan periodo de seguimiento).
- Caso inicial con resistencia confirmada a ISONIACIDA: **RIFAMPICINA** 10-20 mg/k/día x 6-9 meses.
- Caso de multirresistencia (INH + RFP): **observación** estrecha sin tratamiento.
- Pautas intermitentes, 2-3 días x semana, **ISONIACIDA** 10-15 mg/k/día, siempre TDO.



SEGUIMIENTO INFECCION

- **Control clínico mensual**

- Obligado asegurar el diagnóstico.
- Obligado asegurar buena adherencia al tratamiento. Obligación legal del sistema sanitario: pediatras, trabajadores sociales, salud pública.

- **Control analítico a los 2 meses** Toxicidad hepática infrecuente en niños. Precoz.

- TR < 5x, sin síntomas → toxicidad leve → INH 5 mg/k/día y/o pautas de 2-3 días/sem.
- TR > 3x, con síntomas o > 5x, sin síntomas → suspender INH hasta cifras 2x. Si al reinstaurar hay recurrencia, buscar alternativa.

- Todos los preparados comerciales llevan vit B6.

BASES TRATAMIENTO ENFERMEDAD TBC

- Mycobacterium Tuberculosis sólo se destruye durante la replicación, cuando tiene actividad metabólica.
- En la enfermedad tuberculosa coexisten diferentes poblaciones bacilares.
 - Multiplicación rápida extracelular → cavernas, condicionan desarrollo de resistencias.
 - Multiplicación lenta intracelular y extracelular → caseum, condicionan las recidivas.
 - Bacilos con nula actividad metabólica.



ANTITUBERCULOSOS

Acción bactericida precoz → disminuir rápidamente la carga infectante, y con ello las resistencias.

- ISONIACIDA
- RIFAMPICINA

Acción esterilizante → evitar las recidivas.

- ISONIACIDA
- RIFAMPICINA
- PIRAZINAMIDA



TTO ENFERMEDAD TBC

- **FASE INICIAL, DE INDUCCIÓN O BACTERICIDA:**
 - 2 meses, 8 semanas, 56 dosis.
 - INH + RFP + PZM.

- **FASE DE MANTENIMIENTO O ESTERILIZACIÓN:**
 - 4 meses, 18 semanas, 126 dosis.
 - INH + RFP.



DOSIS ANTITUBERCULOSOS

mg/kg/día (máx)	mg/kg/día 2 veces x sem	mg/kg/día 3 veces x sem
--------------------	----------------------------	----------------------------

ISONIACIDA	10-15 (300 mg)	20-30 (900 mg)	20-30 (900 mg)
RIFAMPICINA	10-20 (600 mg)	10-20 (600 mg)	10-20 (600 mg)
PIRAZINAMIDA	25-35 (2 g)	50 (2 g)	50 (2 g)
ETAMBUTOL	15-25 (2'5 g)	50 (2'5 g)	25-30 (2'5 g)
ESTREPTOMICINA	20-25 (1 g)		



RECOMENDACIONES GENERALES

- No hay presentaciones pediátricas.
- Favorecer la cumplimentación.
 - Todos los fármacos juntos, en ayunas, a 1ª hora de la mañana.
 - Si mala tolerancia, con alimentos.
 - Si mala tolerancia, antes de otra comida distinta al desayuno.
- Evitar el cambio a fármacos de 2ª línea (menor eficacia, mayor toxicidad).
- ¡SON GRATIS!



PRESENTACIONES

ISONIACIDA + PIRIDOXINA →

- CEMIDON B6: 50/15, 100 comp, 150/25, 50 comp, 300/50, 30 comp.

RIFAMPICINA →

- RIFALDIN: 300 mg, 24 cáps, y 600 mg, 12 comp.
- RIMACTAN: 300 mg, 10 y 60 cáps, y 600 mg, 10 y 30 grag.
- RIFALDIN SUSP: 100 mg/5 ml, 120 ml.

PIRAZINAMIDA → PIRAZINAMIDA PRODES 250 mg, 100 comp.

ETAMBUTOL → MYAMBUTOL 400 mg, grageas.



TOXICIDAD DE FÁRMACOS

- TOXICIDAD HEPÁTICA: INH, RFP, PZM.
 - Raramente clínica en el niño sano.
 - Raramente analítica en el niño sano → proceder como se dijo en “seguimiento infección”.
- NEURITIS ÓPTICA: ETAMBUTOL.
 - Difícil valoración en < 6 años, requiere potenciales visuales.



SEGUIMIENTO ENFERMEDAD

- Objetivos:
 - Asegurar cumplimiento del tratamiento.
 - Vigilar efectos secundarios e interacciones fcos.
 - Evaluar respuesta clínico-radiológica.
- Plan:
 - Similar a SEGUIMIENTO INFECCIÓN.
 - Controles radiológicos a los 2 meses y al final del tratamiento. (Normalidad Rx: 2-3 años).
 - Si bacterología (+), control mensual hasta que se negativice. Si persiste (+) más de 5 meses, considerar fracaso del tratamiento.



INTERRUPCIONES TTO

- DURANTE LA FASE INICIAL:
 - < 14 días: completar las dosis que faltan.
 - > 14 días: reiniciar tratamiento.
- DURANTE LA FASE DE MANTENIMIENTO:
 - Recibidas > 80% dosis → suspender tto.
 - Recibidas < 80% dosis:
 - Interrupción < 3 meses → completar.
 - Interrupción > 3 meses → reiniciar.



CORTICOIDES EN TBC

- Indicaciones:
 - Adenopatía que cause atelectasia o compresión vía aérea.
 - Derrame pleural.
 - Forma miliar.
 - Forma grave y tóxica con alt estado general.
 - Formas extrapulmonares.
- Dosis: 1 mg/k/día x 15-21 días. Supresión progresiva en 3-4 semanas.



INFECCIÓN TBC

INHALACIÓN PARTÍCULA INFECTANTE



FOCO DE GOHN



COMPLEJO DE GOHN

La adenopatía hiliar no complicada es la manifestación habitual de la TBC primaria.

La infección es controlada por el sistema inmune.

Puede haber diseminación hematógica. (Cultivos +)



DIAGNÓSTICO INFECCIÓN

INTRADERMORREACCIÓN DE MANTOUX.

- Reacción de hipersensibilidad retardada a Ag del bacilo.
- **Inyección intradérmica** en cara anterior del antebrazo de **0'1 ml** (=2 UT) PPD RT 23 refrigerado a 4°C (no congelar, no exponer a la luz) con aguja de calibre 26, produciendo una pápula de 6-10 mm.
- **Lectura a las 48-72 horas.** Valorar en mm la induración siguiendo el diámetro transversal al eje mayor del brazo.
- Cualquier induración con vesiculación y necrosis es siempre positiva.
- Efecto booster. (Si vacunados, si > 55 años)

INTERPRETACIÓN MANTOUX

MANTOUX > 5 mm.

- Contacto íntimo con caso índice.
- Clínica o radiología sospechosa.
- Infección VIH, inmunodepresión.
- Conversión reciente, viraje.

MANTOUX > 10 mm. → **CUALQUIER OTRO CASO.**

- Menores de 4 años.
- Riesgo de TBC diseminada: malnutrición, insuf renal crónica, linfoma.
- Hijos de padres procedentes de regiones con alta prevalencia de TBC.
- Niños con exposición frecuente a adultos de riesgo (drogadictos, institucionalizados, vagabundos, presidiarios, inmigrantes...)

(MANTOUX > 15 mm.

- Mayores de 4 años sin ningún contacto ni factor de riesgo.)



¿Y EN VACUNADOS BCG?

- El efecto de la vacuna sobre el Mantoux no se prolonga más allá de 3 años.
- El Mantoux positivo por BCG suele ser inferior a 10 mm.
- Toda positividad >15 mm no se debe nunca a la vacuna
 - **BCG <3 años + Mantoux <10 mm → post vacunal.**
 - **BCG + Mantoux 10-14 → individualizar ¿?.**
 - **BCG + Mantoux >15 mm → infección.**
- En situaciones de riesgo de desarrollar enfermedad TBC se debe OBVIAR siempre el antecedente de BCG al interpretar el Mantoux.



INDICACIONES MANTOUX

- Enfermedad sugestiva.
- Contacto con adulto con sospecha o certeza de enfermedad TBC.
- 1ª valoración niños inmigrantes.
- Previo a tratamiento con inmunosupresores.
- Comunidades de riesgo elevado: Mantoux anual.
- Comunidades de alta prevalencia: a los 4-6 años y a los 11-16 años



FALSOS NEGATIVOS

En relación con la persona:

- **Periodo ventana: 4-12 sem.**
- TBC diseminada o afect serosas.
- Coinfección VIH.
- Inf virales, bacterianas y parasitarias.
- Vacunas virus vivos.
- Inmunosupresores.
- **Edades extremas:** neonatos, ancianos.
- Insuficiencia renal crónica.
- Depleción proteica grave, malnutrición.

En relación con la técnica.

- Inyección demasiado profunda.
- Almacenamiento y conservación inadecuadas.
- Antígeno caducado o contaminado.
- Diluciones incorrectas.
- Lecturas erróneas.
- Permanencia en jeringa más de 30 min.



FALSOS POSITIVOS

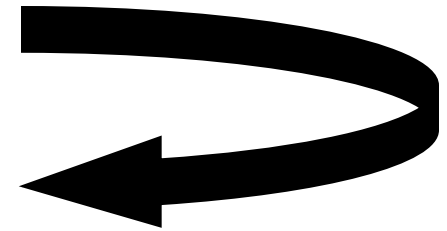
- Infección por micobacterias no tuberculosas.
- Vacunación con BCG.
- Error en la lectura.
- Transfusión de sangre de infectados.
- Hematoma local.
- Infección del punto de inyección.
- Sensibilidad a los componentes de la tuberculina.



ENFERMEDAD TBC

Progresión afectación pulmonar o ganglionar

Diseminación hematológica



- NEUMONIA CASEIFICANTE.
- CAVERNAS.
- COMPRESIÓN BRONQUIAL POR ADENOPATÍAS → enfisema valvular, atelectasia.
- AFECTACIÓN PLEURAL.



DIAGNÓSTICO ENFERMEDAD

MANTOUX + Y ALTERACIONES RADIOLÓGICAS.

- Clínica inespecífica.
- Analítica inespecífica. (Destacar ADENOSIN DESAMINASA elevada en los líquidos de las serosas).
- Radiología inespecífica.
- Investigación del Bacilo de Koch:
 - Certeza: aislamiento e identificación en una muestra clínica.
 - Presunción: demostración BAAR en una muestra clínica o evidencia de granulomas en preparaciones histológicas.



IDENTIFICACIÓN DEL BACILO

- Obtención de muestras: esputo directo → aspirado gástrico en ayunas → esputo inducido con nebulizador → aspirado laríngeo, escobillado laríngeo, BAL, punción pleural...más rentabilidad si más muestras.
- Procesamiento de las muestras:
 - Baciloscopia: demostrar BAAR.
 - Cultivo:
 - Medio sólido: Löwenstein-Jensen y Middlebrook.
 - Medio líquido.
 - Medio radiométrico: Bactec.
 - Identificación y antibiograma.



¿HACEMOS TAC?

- Difícil dd infección/enfermedad.
- Mayor probabilidad de progresión a enfermedad.
- Interpretación RX/TAC subjetiva: adenopatías hiliares o mediastínicas/ infiltrados pulmonares pueden corresponder a primoinfección (pocos bacilos → 1 antimicrobiano eficaz).
- Valoración TAC con contraste en adultos: adenopatías grandes con hipodensidad central (caseificación) y realce periférico (inflamación) sugieren enfermedad. EN NIÑOS NO HAY ESTUDIOS CONCLUYENTES.
- HAREMOS TAC SI DUDAS DIAGNÓSTICAS.



¿QUÉ HAY DE NUEVO?

- Niños españoles que conviven con inmigrantes adultos o niños inmigrantes procedentes de países con alta tasa de resistencia a INH → Iniciar tratamiento asociando 4º fármaco, hasta conocer la sensibilidad real del caso o del caso índice.
 - ETAMBUTOL: 15-20 mg/k/día (niños, adultos)
 - ESTREPTOMICINA: 15-25 mg/k/día (adultos).



ESTRATEGIAS PARA ELIMINAR LA TBC EN ESPAÑA

- Diagnóstico precoz de los enfermos (= los que contagian). Búsqueda activa en colectivos de riesgo: niños inmigrantes.
- Curación de los enfermos. El enfermo mal tratado NO fallece, cronifica la enfermedad y es foco de contagio. Riesgo de resistencias.
- Aislamiento del paciente mientras sea bacilífero, 3-4 semanas.
- Identificar, investigar y tratar a los expuestos a un enfermo con TBC contagiosa.



TUBERCULOSIS RESISTENTE



TBC RESISTENTE

- La resistencia del M. Tuberculosis es producida por mutaciones cromosómicas aleatorias. La probabilidad de que se presenten cepas mutantes con resistencia a más de un fármaco es baja.
 - Primaria: cepas aisladas en pacientes que nunca han recibido tto antituberculoso.
 - Secundaria o adquirida: cepas seleccionadas consecuencia de quimioterapia incorrecta (esquema terapéutico inadecuado, indicación inadecuada de tto infección sin descartar enfermedad activa, incumplimiento del tto).



MANEJO TBC RESISTENTE

- En unidades especializadas. Régimen diario y bajo supervisión directa.
- Esquemas de tratamiento múltiples según cultivo y antibiograma: 3 ó 4 fármacos a los que el bacilo sea sensible → **aminoglucósido inyectado + PRZ + quinolona oral.**
- Duración: entre 18 y 24 meses tras negativización de los cultivos.
- Baciloscopia y cultivo MENSUALES hasta el 6^o mes y luego cada 4 meses hasta finalizar el tratamiento.
- A los 3-4 meses → conversión bacteriológica. Continuaremos al menos 18 meses más con 2 de los medicamentos mejor tolerados y más activos.

ANTIMICOBACTERIANOS DE SEGUNDA LÍNEA

- **ACIDO PARAAMINOSALICILICO**: mecanismo de acción desconocido. EA: intol gastrointestinal.
- **CICLOSERINA**: interfiere la síntesis de la pared micobacteriana. EA: neuropatía periférica, alt SNC.
- **ETIONAMIDA, PROTIONAMIDA**: inhibe síntesis de ácidos micólicos (como INH). EA: intol digestiva, hepato y neurotoxicidad.
- **AMINOGLUCÓSIDOS → AMIKACINA, KANAMICINA, CAPREOMICINA Y VIOMICINA**: interfieren síntesis proteica. EA: administración parenteral, oto y nefrotoxicidad.
- **TIOSEMICARBAZONA**: mecanismo de acción desconocido. EA: reacciones cutáneas, hepatitis, anemia hemolítica, granulopenia.
- **RIFAMICINAS → RIFABUTINA, RIFAPENTINA**: inhibe síntesis de RNA mensajero (como RIF). EA: hepatotoxicidad, reacc hipersensibilidad, secreciones naranja, inducción enzimática.
- **FLUOROQUINOLONAS → CIPROFLOXACINO, OFLOXACINO, ESPARFLOXACINO, LEVOFLOXACINO**: bloqueo ADN girasa.
- **OXAZOLIDINDIONAS → PNU 100480, LINEZOLID**: inhiben síntesis proteica. EA: alt gastrointestinales, trombocitopenia, anemia reversibles.



BIBLIOGRAFIA

1. Documento de consenso sobre el tratamiento de la exposición a tuberculosis y de la infección tuberculosa latente en niños. *An Pediatr (Barc)* 2006; 64(1): 59-65.
2. Documento de consenso sobre el tratamiento de la tuberculosis pulmonar en niños. *An Pediatr (Barc)* 2007; 66(6): 597-602.
3. Interpretación de la prueba de tuberculina en niños. *An Pediatr (Barc)* 2003; 59(6): 582-585.
4. Epidemiología de la tuberculosis. *An Esp Pediatr* 2000; 53: 449-457.
5. Protocolo de tratamiento de la tuberculosis infantil. *An Esp Pediatr* 1998; 48: 89-97.
6. Childhood pulmonary tuberculosis. Old wisdom and new challenges. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1078-1090.
7. Control y eliminación de la tuberculosis en España: las estrategias para el siglo XXI. *An Pediatr (Barc)* 2006; 64 (1): 66-73.
8. ¿Debe realizarse una tomografía computarizada torácica a los niños con infección tuberculosa sin enfermedad aparente?. *An Pediatr (Barc)* 2007; 67(6):585-593.



BIBLIOGRAFIA II

1. Tuberculosis resistente a fármacos. An Med Interna (Madrid) 2004; 21:190-196.
2. Tratamiento de la tuberculosis resistente a múltiples drogas. Acta Médica 1998; 8(1):110-117.
3. Tuberculosis multirresistente en la edad pediátrica. An Pediatr (Barc) 2007; 67(3): 206-211.
4. Community based therapy for children with multidrug-resistant tuberculosis. Pediatrics 2006; 117: 2022-2029.
5. Fármacos con actividad frente a Mycobacterium Tuberculosis. Enferm Infecc Microbiol Clin 2003; 21(6):299-308.